

Marta Sanz Matamoros

**REMODELAT VENTRICULAR I REMODELAT INVERS. FISIOPATOLOGIA I IMPLICACIONS
PRONÒSTIQUES A LES VALVULOPATIES REGURGITANTS DEL COR ESQUERRE**

TREBALL DE FI DE GRAU

dirigit per la Dra. Maria Carmen Ligeró Ferrer

Grau de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2025

ÍNDEX

1. Resum/Resumen/Abstract	4-7
2. Abreviatures	8
3. Introducció	
3.1. Definició i importància del remodelat ventricular	9-10
3.2. Fisiopatologia del remodelat advers del ventricle esquerre	11-16
3.2.1. Canvis hemodinàmics i adaptacions del ventricle esquerre en la sobrecàrrega de pressió i sobrecàrrega de volum	
3.2.2. Adaptacions i canvis estructurals	
3.2.3. Mecanismes cel·lulars i moleculars implicats en el remodelat advers del ventricle esquerre en insuficiència aòrtica crònica. Factors de risc o predisponents	
3.2.4. Paper de la genètica en el remodelat advers en la insuficiència aòrtica	
3.3. Fisiopatologia del remodelat invers del ventricle esquerre	17
3.3.1. Mecanismes, característiques i factors promotors	
3.3.2. Efectes post-correcció quirúrgica	
3.3.3. Paper de la genètica en el remodelat invers en la insuficiència valvular aòrtica	
4. Justificació i objectius	18-19
5. Materials i mètodes	19-21
5.1. Elegibilitat i estratègia de cerca	19-20
5.2. Criteris d'inclusió i exclusió	20-21
6. Resultats	21-27
6.1. Diagrama de flux	21
7. Discussió	28-29
8. Conclusions	30
9. Bibliografia	30-35

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR

L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: Grau de Medicina

NOM DE L'ALUMNE: Marta Sanz Matamoros

TÍTOL DEL TREBALL: Remodelat ventricular i remodelat invers. Fisiopatologia i implicacions pronòstiques a les valvulopaties regurgitants del cor esquerre

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	9
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	9
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	9
El treball presentat supera les expectatives del tutor	9
<p><u>Comentaris del tutor si s'escau</u></p> <p>L'estudiant ha realitzat un treball rigorós, ben estructurat i amb una metodologia adequada. Ha mostrat autonomia, capacitat crítica i una bona actitud durant les tutories. El resultat és un TFG de qualitat, coherent i ben redactat. Recomano la seva presentació amb una valoració molt positiva.</p>	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	9,6

AVALUACIÓ: FAVORABLE NO FAVORABLE

AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV*?

SI NO

* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR:**

María Carmen Ligeró Ferrer
 Digitally signed by María Carmen Ligeró Ferrer
 Date: 2025.05.27 09:57:59 +02'00'
 Reus, a 27 de maig de 2025

**Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.

1. Resum

Antecedents: la sobrecàrrega de volum crònica produïda per les valvulopaties regurgitants del cor esquerre pot conduir a alteracions progressives en la geometria i funció del ventricle esquerre (VE), donant lloc a un deteriorament del funcionalisme ventricular. Aquest procés és conegut com a remodelació o remodelat, també dit remodelat advers, i té un impacte negatiu en el pronòstic de la malaltia. El remodelat invers és el procés contrari. Es defineix com la recuperació parcial o completa de la morfologia i funció ventriculars després de la correcció quirúrgica o intervencionista de la valvulopatia i té implicacions clíniques i pronòstiques importants.

Objectiu general: cercar i integrar l'evidència científica disponible de l'efecte de la sobrecàrrega de volum crònica produïda per les valvulopaties regurgitants del cor esquerre, concretament la insuficiència aòrtica (IA), sobre l'estructura i funció del VE.

Disseny: Revisió sistemàtica.

Mètodes: Es va utilitzar la literatura científica disponible i actualitzada en PUBMED i Google Scholar.

Resultats: Es va incloure un total de 11 estudis sobre el remodelat ventricular esquerre després del reemplaçament valvular aòrtic (RVA) en pacients amb IA crònica. Tot i el remodelat en molts casos, una intervenció precoç pot revertir els canvis estructurals. La funció ventricular preservada, una menor dilatació i massa VE preoperatòries es relacionen amb una millor resposta. Paràmetres volumètrics com el volum telesistòlic del VE indexat (iVTSVE) i la fracció de regurgitació aòrtica (FRA), així com biomarcadors com el pèptid natriurètic tipus B (BNP), milloren l'estratificació del risc. Els resultats destaquen la necessitat d'un enfocament multimodal i precoç per optimitzar el pronòstic quirúrgic.

Conclusions: El remodelat del VE en la IA crònica apareix com una resposta a una sobrecàrrega crònica de volum important causada per la regurgitació valvular. Aquest procés és un *continuum* on intervenen diversos mecanismes a nivell molecular, metabòlic, mecànic i hemodinàmic, amb un impacte en el curs clínic i el pronòstic de la malaltia valvular. La detecció precoç del remodelat, especialment mitjançant tècniques d'imatge avançades, és essencial per identificar el moment òptim per a la intervenció i millorar els resultats postquirúrgics. Un remodelat avançat pot limitar la capacitat de reversibilitat estructural malgrat la correcció valvular, fet que subratlla la importància d'un abordatge diagnòstic multimodal i precoç.

Paraules clau: remodelat advers del ventricle esquerre; remodelat invers del ventricle esquerre; insuficiència aòrtica; reemplaçament valvular aòrtic; ecocardiografia; ressonància magnètica cardíaca

Resumen

Antecedentes: la sobrecarga de volumen crónica producida por las valvulopatías regurgitantes del corazón izquierdo puede conducir a alteraciones progresivas en la geometría y función del ventrículo izquierdo, dando lugar a un deterioro del funcionalismo ventricular. Este proceso es conocido como remodelación o remodelado, también llamado remodelado adverso, y tiene un impacto negativo en el pronóstico de la enfermedad. El remodelado inverso es el proceso contrario. Se define como la recuperación parcial o completa de la morfología y función ventricular después de la corrección quirúrgica o intervencionista de la valvulopatía y tiene implicaciones clínicas y pronósticas importantes.

Objetivo general: buscar e integrar la evidencia científica disponible del efecto de la sobrecarga de volumen crónica producida por las valvulopatías regurgitantes del corazón izquierdo, concretamente la insuficiencia aórtica, sobre la estructura y función del ventrículo izquierdo.

Diseño: revisión sistemática.

Métodos: se utilizó la literatura científica disponible y actualizada en PUBMED y Google Scholar.

Resultados: Se incluyó un total de 11 estudios sobre el remodelado ventricular izquierdo después del reemplazo de la válvula aórtica en pacientes con insuficiencia aórtica crónica. Pese al remodelado en muchos casos, una intervención precoz puede revertir los cambios estructurales. La función ventricular preservada, una menor dilatación y masa ventricular izquierda preoperatorias se relacionan con una mejor respuesta. Parámetros volumétricos como el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado y la fracción de regurgitación aórtica, así como biomarcadores como el péptido natriurético tipo B mejoran la estratificación del riesgo. Los resultados destacan la necesidad de un enfoque multimodal y precoz para optimizar el pronóstico quirúrgico.

Conclusiones: El remodelado del ventrículo izquierdo en la insuficiencia aórtica crónica aparece como una respuesta a una sobrecarga crónica de volumen importante causada por la regurgitación valvular. Este proceso es un *continuum* en el que intervienen diversos mecanismos

a nivel molecular, metabólico, mecánico y hemodinámico, con un impacto en el curso clínico y el pronóstico de la enfermedad valvular. La detección precoz del remodelado, especialmente mediante técnicas avanzadas de imagen, es esencial para identificar el momento óptimo para la intervención y mejorar los resultados postquirúrgicos. Un remodelado avanzado puede limitar la capacidad de reversibilidad estructural a pesar de la corrección valvular, lo que subraya la importancia de un abordaje diagnóstico multimodal y precoz.

Palabras clave: remodelado adverso del ventrículo izquierdo; remodelado inverso del ventrículo izquierdo; insuficiencia aórtica; reemplazo valvular aórtico; ecocardiografía; resonancia magnética cardíaca.

Abstract

Background: Chronic volume overload produced by regurgitant valvulopathy of the left heart can lead to progressive alterations in the geometry and function of the left ventricle, giving rise to a deterioration of ventricular function. This process is known as remodelling, also called adverse remodelling, and has a negative impact on the prognosis of the disease. Inverse remodelling is the opposite process. It is defined as the partial or complete recovery of ventricular morphology and function after surgical or interventional correction of valvulopathy and has important clinical and prognostic implications.

Main objective: search and integrate available scientific evidence of the effect of chronic volume overload produced by the regurgitating valvulopathies of the left heart, specifically aortic insufficiency, on the structure and function of the left ventricle.

Design: systematic review.

Methods: the scientific literature available and updated in PUBMED and Google Scholar was used.

Results: A total of 11 studies on left ventricular remodeling after aortic valve replacement in patients with chronic aortic insufficiency were included. Despite remodeling in many cases, early intervention can reverse structural changes. Preserved ventricular function, lower preoperative left ventricular dilatation and mass are related to a better response. Volumetric parameters such as indexed left ventricular end-systolic volume and aortic regurgitation fraction, as well as biomarkers like B-type natriuretic peptide, improve risk stratification. The results highlight the need for an early and multimodal approach to optimize surgical prognosis.

Conclusions: Left ventricular remodeling in chronic aortic insufficiency appears as a response to a significant chronic volume overload caused by valvular regurgitation. This process is a *continuum* where various mechanisms intervene at molecular, metabolic, mechanical, and hemodynamic levels, with an impact on the clinical course and prognosis of the valvular disease. Early detection of remodeling, especially through advanced imaging techniques, is essential to identify the optimal moment for intervention and improve postoperative results. Advanced remodeling may limit the potential for structural reversibility despite valve correction, highlighting the importance of an early and multimodal diagnostic approach.

Key words: left ventricular adverse remodeling; left ventricular reverse remodeling; aortic insufficiency; aortic valve replacement; echocardiography; cardiac magnetic resonance.

2. Abreviatures

VE	Ventriple esquerre
IA	Insuficiència aòrtica
RVA	Reemplaçament valvular aòrtic
iVTSVE	Volum telesistòlic ventriple esquerre indexat
FRA	Fracció de regurgitació aòrtica
BNP	Pèptid natriurètric tipus B
IM	Infart de miocardi
RAVE	Remodelat advers ventriple esquerre
FEVE	Fracció d'ejecció ventriple esquerre
IC	Insuficiència cardíaca
VTDVE	Volum telediastòlic del ventriple esquerre
iVTDVE	Volum telediastòlic ventriple esquerre indexat
RIVE	Remodelat invers del ventriple esquerre
VTSVE	Volum telesistòlic ventriple esquerre
iDTDVE	Diàmetre telediastòlic del ventriple esquerre indexat
iDTSVE	Diàmetre telesistòlic del ventriple esquerre indexat
DTDVE	Diàmetre telediastòlic ventriple esquerre
MEC	Matriu extracel·lular
MMPs	Metal·loproteïnases de matriu
HVE	Hipertròfia ventriple esquerre
PTDVE	Pressió telediastòlica del ventriple esquerre
DTSVE	Diàmetre telesistòlic ventriple esquerre
ETT	Ecocardiografia transtoràcica
RMC	Ressonància magnètica cardíaca

3. Introducció

3.1. Definició i importància del remodelat ventricular

El terme "remodelació" va ser utilitzat per primera vegada l'any 1982 per Hockman i Buckey, en un model d'infart de miocardi (IM). Aquest terme tenia com a objectiu caracteritzar la substitució del teixit infartat per teixit cicatricial (1). Posteriorment, Janice Pfeffer va ser la primera investigadora que va utilitzar el terme remodelació en el context actual, per a descriure l'augment de volum del VE després de l'infart de miocardi en un model experimental en rates (2).

Tot i que el terme remodelació cardíaca va ser encunyat inicialment per a descriure els canvis que es produeixen després de l'IM, avui dia aquest terme fa referència de manera àmplia als canvis estructurals que es desenvolupen en el cor després d'altres tipus de lesions, com ara en la sobrecàrrega de pressió (per exemple a l'estenosi aòrtica, hipertensió, etc.), malalties inflamatòries (miocarditis) i en la sobrecàrrega de volum (regurgitacions valvulars). Tot i que les causes d'aquestes malalties són diferents, comparteixen processos moleculars, bioquímics i cel·lulars que, en conjunt, condueixen a una alteració estructural i funcional del miocardi (3).

Per aquest motiu, l'any 2000 es va publicar un consens d'un fòrum internacional sobre remodelació cardíaca, on es definia el remodelat cardíac un grup de canvis en l'expressió genètica, molecular, cel·lular i intersticial, que es manifesten clínicament com a canvis en la mida, la forma i la funció del cor com a resposta a agressions específiques, com ara isquèmia, inflamació, mutacions genètiques i sobrecàrrega de pressió o volum (4).

El procés de remodelat cardíac està influenciat per la càrrega hemodinàmica, l'activació neurohormonal i altres factors encara en investigació. El miòcit és la principal cèl·lula cardíaca involucrada en el procés de remodelació. Altres factors implicats són l'interstici, els fibroblasts, el col·lagen i la circulació coronària i entre els processos rellevants s'inclouen la isquèmia, la necrosi i l'apoptosi cel·lular (4).

Remodelat advers:

El remodelat advers del ventricle esquerre (RAVE) fa referència als canvis estructurals i funcionals maladaptatius del VE després d'una agressió al miocardi, ja sigui una lesió d'etiologia diversa o una sobrecàrrega (5). Es caracteritza per una dilatació progressiva del VE, acompanyat d'un augment de la massa muscular (hipertrofia) i canvis en la forma del cor que el fan menys eficient. Aquests canvis solen estar relacionats amb un augment de l'estrès a la paret ventricular,

fibrosi i deteriorament de la funció cardíaca. Això es tradueix en un augment dels volums ventriculars, sovint acompanyat d'una disminució de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE)(4). El RAVE s'associa a un pronòstic desfavorable, incloent insuficiència cardíaca (IC) i un augment de la mortalitat (6).

Segons l'estudi de Logeart et al, el RAVE es caracteritza per un augment del volum telediastòlic del ventricle esquerre (VTDVE) de $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$ als 6 mesos post IM. A més, una reducció de la FEVE, menor del 50% als 6 mesos, també s'associa amb RAVE.(7)

Un altre estudi rellevant, realitzat per Barros-Gomes et al., defineix la RAVE com un augment en el iVTSVE per sobre dels valors normals establerts per l'American Society of Echocardiography (8). Aquest augment pot estar acompanyat per un increment del volum telediastòlic del ventricle esquerre indexat (iVTDVE) o ambdós.

Remodelat invers:

En contrast, el remodelat invers del ventricle esquerre (RIVE) fa referència a la recuperació de l'estructura i la funció del VE, la regressió dels canvis de RAVE cap a la normalitat després d'eliminar el factor lesiu o la sobrecàrrega.(9) El RIVE és un indicador de resposta favorable al tractament, com passa després d'una revascularització, cirurgia valvular o tractament amb inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) o antagonistes de receptors d'aldosterona. (10) Aquest procés es tradueix en una reducció en el VTDVE i/o en el volum telesistòlic del ventricle esquerre (VTSVE), i una millora a la FEVE. El RIVE està associat amb uns millors resultats clínics i un pronòstic més favorable. El RIVE es defineix mitjançant paràmetres ecocardiogràfics específics. Merlo et al. El defineixen com un augment de FEVE ≥ 10 unitats o una FEVE de $\geq 50\%$, junt amb una disminució $\geq 10\%$ del diàmetre telediastòlic del ventricle esquerre indexat (iDTDVE) o un diàmetre telesistòlic del ventricle esquerre indexat (iDTSVE) de ≥ 33 mm/m² en un període de 24 mesos (rang de 9 a 36 mesos).(11)

En un altre estudi rellevant Matsumura et al. defineixen el RIVE com un diàmetre telediastòlic del ventricle esquerre (DTDVE) ≤ 55 mm i un escurçament fraccional $\geq 25\%$ respecte a l'ecocardiograma previ.(12)

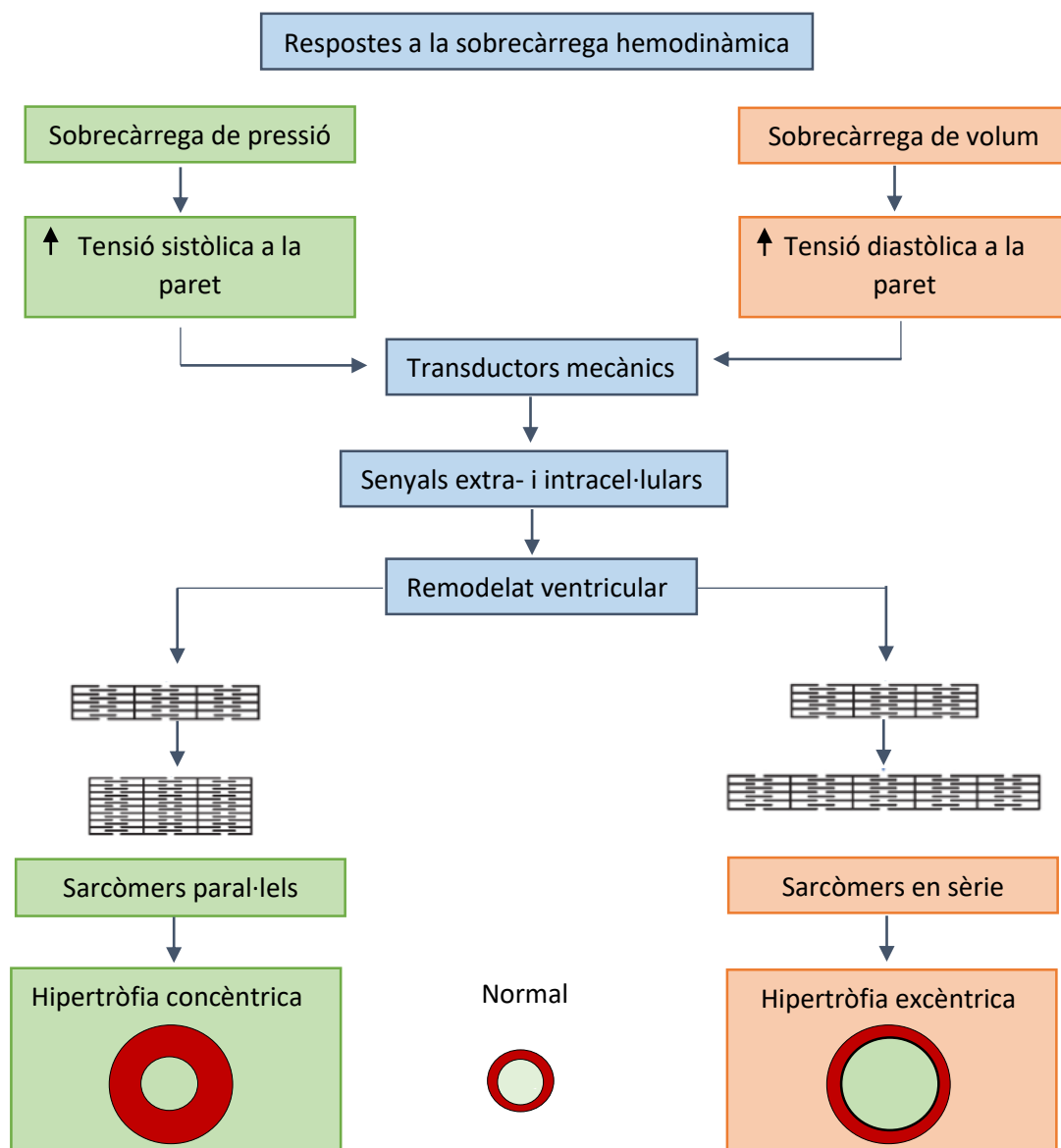
Les implicacions pronòstiques a llarg termini són notables. El remodelat advers s'associa amb pitjors resultats clínics, incloent-hi risc de mort i hospitalització per IC, mentre que el remodelat invers s'associa amb una millora en la funció cardíaca i una reducció en esdeveniments adversos. (13)-(5)

3.2. Fisiopatologia del remodelat advers del ventricle esquerre:

En la insuficiència valvular, com la IA i la insuficiència mitral, el RAVE s'associa amb una progressiva disfunció cardíaca i deteriorament clínic amb un pitjor pronòstic. Aquest procés és la conseqüència de les adaptacions estructurals del miocardi ventricular, influïdes per un substrat genètic, en resposta a la sobrecàrrega de volum crònica i que poden variar segons la patologia subjacent.

3.2.1 Canvis hemodinàmics i adaptacions del ventricle esquerre en la sobrecàrrega de pressió i de volum:

Figura 1: patrons de remodelat ventricular



Adaptat de: Zipes, D. P., Libby, P., Bonow, R. O., Mann, D. L., & Tomaselli, G. F. (2019c). Braunwald. Tratado de cardiología: Texto de medicina cardiovascular. Elsevier Health Sciences.

S'han descrit dos patrons bàsics d'hipertròfia miocàrdica en resposta a diferents tipus de sobrecàrrega hemodinàmica: la hipertròfia concèntrica, associada a la sobrecàrrega de pressió, i la hipertròfia excèntrica, pròpia de la sobrecàrrega de volum. En el primer cas, com ocorre en l'estenosi aòrtica o la hipertensió arterial, l'augment de la tensió parietal sistòlica promou l'addició de sarcòmers en paral·lel, incrementant l'àrea transversal dels cardiomiòcits i el gruix de la paret del VE. Aquest patró concèntric s'ha vinculat a alteracions de la senyalització dependent de la proteïna kinasa II, activada per calci/calmodulina (Akt).(14)

Diverses vies moleculars s'han implicat en aquest procés.

La via ERK1/2-MAPK s'activa per estrès mecànic o per la interacció de factors extracel·lulars amb receptors acoblats a proteïnes G i tirosina quinasa, i indueix l'expressió de proteïnes estructurals com miosina i actina.(3) La via calcineurina/NFAT, activada per l'elevació sostinguda del calci intracel·lular, potencia la transcripció de gens pro-hipertròfics, però la seva activació crònica pot derivar en disfunció miocàrdica i IC.(3) Paral·lelament, la via PI3K/Akt promou el creixement i la supervivència cel·lular, tot i que una activació persistent pot generar respostes maladaptatives. (3)

A nivell estructural, es produeix una remodelació de la matriu extracel·lular (MEC), amb increment de la síntesi de col·lagen tipus I i III i activació de miofibroblasts, fenomen que contribueix a la rigidesa ventricular i a la disfunció diastòlica (3). En etapes més avançades, l'absència de resposta angiogènica adequada provoca hipòxia i necrosi, degut al desequilibri entre la massa cel·lular i el suport vascular. (3)

Per contra, en la sobrecàrrega de volum, com la que té lloc en la IA o mitral, l'increment de la tensió parietal diastòlica afavoreix l'addició de sarcòmers en sèrie, amb elongació dels miòcits i dilatació ventricular, configurant la denominada hipertròfia excèntrica o fenotip dilatat (14). Aquest tipus de remodelatge s'associa a l'activació de vies específiques, entre les quals destaca la via MEK5-ERK5, capaç d'estimular el creixement en longitud dels cardiomiòcits i la dilatació de la cavitat VE (15) (16). Igualment, la via calcineurina/NFAT, també activa en aquest context, potencia l'allargament cel·lular i pot contribuir a una dilatació patològica si l'estímul és sostingut. (3) La via PI3K/Akt exerceix un paper inicialment protector, facilitant l'adaptació cel·lular a l'estrès volumètric. (3)

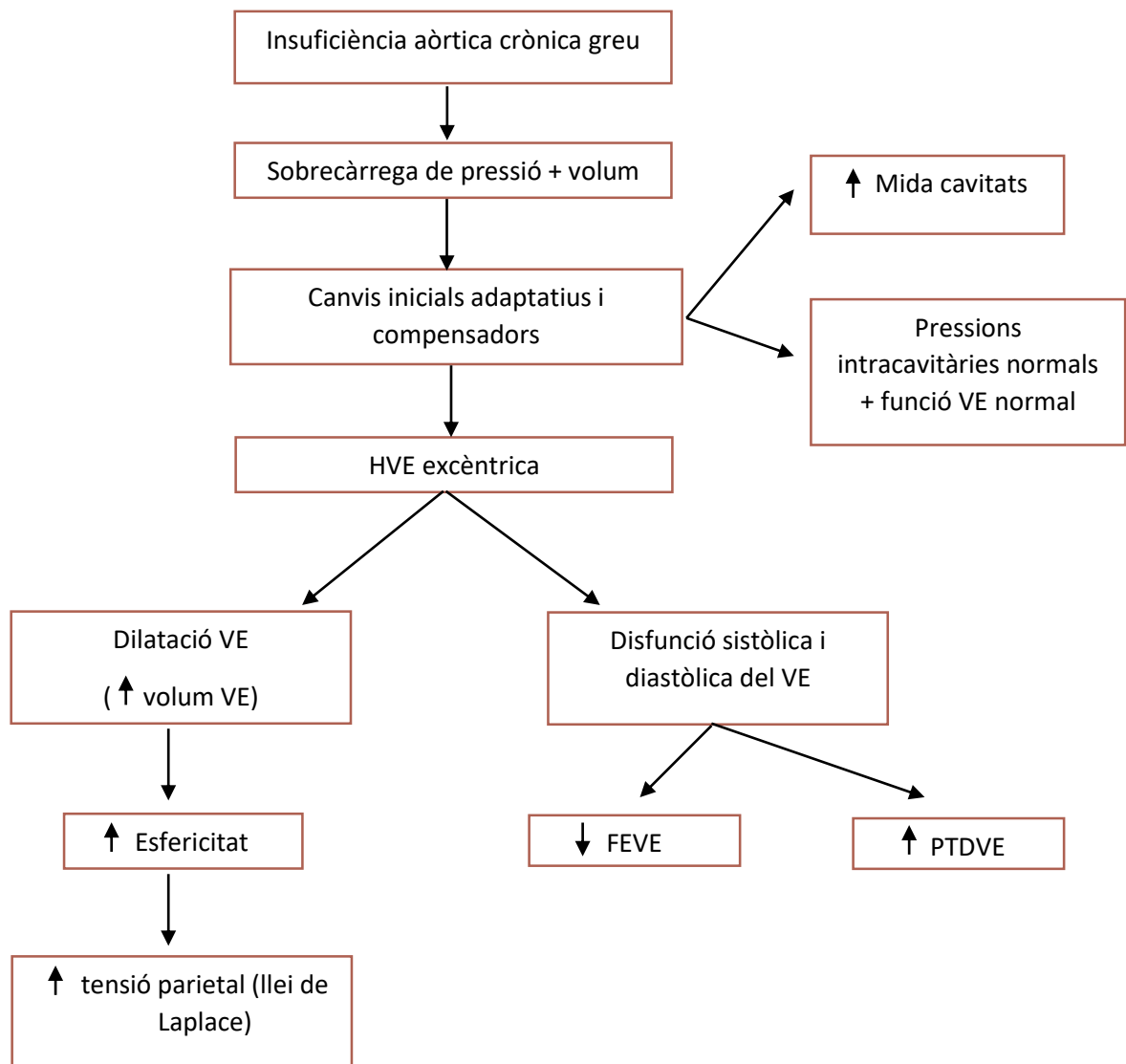
En termes de MEC, aquest remodelat es caracteritza per una disminució relativa del contingut de col·lagen, afavorint l'expansió ventricular. L'activació de metal·loproteïnases de matriu

(MMPs) promou la degradació de col·lagen, però si aquesta activitat no es regula pot debilitar l'estructura miocàrdica i contribuir a la progressió cap a la IC. (3) A més, com en el remodelat concèntric, el desequilibri entre el creixement cel·lular i l'angiogènesi pot conduir a hipòxia i pèrdua de funció contràctil.(17)

3.2.2. Adaptacions i canvis estructurals

Barletta et al. (1993) van analitzar el remodelat del VE en pacients IA crònica, identificant canvis geomètrics i funcionals en resposta a la sobrecàrrega de volum. L'anàlisi revela que el remodelat ventricular és asimètric caracteritzat per una elongació predominant de l'hemiperímetre anterior, provocant el desplaçament de l'àpex cap al pla mitral. Aquesta elongació es relaciona directament amb l'increment dels volums diastòlics i sistòlics finals i amb una disminució de la FEVE, indicant una connexió clara entre la forma i la disfunció ventricular. Els autors descriuen que en la IA crònica, el VE experimenta un remodelatge no uniforme: en lloc de fer-se simplement més globular, el ventricle s'allarga preferentment pel costat anterior, desplaçant l'àpex i expandint les zones anterolaterals. Aquest patró asimètric s'associa amb la dilatació i disfunció VE, i no queda capturat pels paràmetres globals tradicionals. En canvi, l'anàlisi de la curvatura regional del contorn ventricular demostra ser més precisa per a vincular la geometria amb el deteriorament de la funció VE. En última instància, els autors suggereixen que aquests canvis estructurals corresponen a un remodelat patològic: quan la sobrecàrrega crònica de volum supera els mecanismes compensadors, s'inicia un remodelat ventricular patològic que provoca disfunció sistòlica progressiva.(18) (19)

Figura 2: Fisiopatologia de la IA



Nota: elaboració pròpia. HVE: hipertròfia ventricle esquerre; VE: ventricle esquerre; FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerre; PTDVE: pressió telediastòlica del ventricle esquerre

3.2.3. Mecanismes cel·lulars i moleculars implicats en el remodelat advers VE en IA crònica

La IA es caracteritza pel reflux diastòlic de la sang des de l'aorta cap al VE (20). Presenta una prevalença que augmenta amb l'edat i és més elevada en homes que en dones. Estudis indiquen que fins al 15% dels adults presenten algun grau d'IA, amb una major incidència en edats avançades (21). En persones majors de 65 anys, aproximadament el 15% tenen algun grau d'IA, i un 1,6% pateixen una IA moderada o severa(22).

En aquesta taula es resumeixen els mecanismes cel·lulars i moleculars implicats en el RAVE en la IA crònica:

Taula 1: Mecanismes cel·lulars i moleculars implicats en el RAVE en la IA crònica

Mecanismes moleculars		
Activació neurohormonal (23)-(24)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ SRAA ↑ Simpàtic 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Mort cel·lular, ↑ estrès oxidatiu, ↑ inflamació. ↑ Fibroblasts i metaloproteinases, hipertròfia, vasoconstricció
Estrès oxidatiu (24)-(25)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ NADPH oxidasa ↑ Degradació de catecolamines ↑ Xantina oxidasa Disfunció mitocondrial ↓ Sistemes antioxidants 	<ul style="list-style-type: none"> Peroxidació lipídica Oxidació de proteïnes Dany del DNA Disfunció cel·lular Proliferació fibroblasts Activació metaloproteinasa ↑ Apoptosi ↑ Vies de senyalització cap a la hipertròfia
Inflamació (25)-(26)	<ul style="list-style-type: none"> Resposta innata Disfunció de la resposta adaptativa 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Citocines inflamatòries Disfunció de macròfags, cèl·lules T i cèl·lules B
Col·lagen (23)-(24)	<ul style="list-style-type: none"> Proliferació fibroblast ↑ Metal·loproteinases 	<ul style="list-style-type: none"> Degradació del col·lagen normal Fibrosi

Mecanismes cel·lulars		
Mort cel·lular (24)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Apoptosi, ↑ necrosi ↓ Autofàgia 	<ul style="list-style-type: none"> Pèrdua progressiva de miòcits
Transport de calci (24)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Canals de calci tipus L ↓ Rianodina ↓ Calseqüestrina ↓ Calmodulina ↓ Fosforilació de fosfolamban ↓ SERCA 2a 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Calci en sístole ↑ Calci en diàstole

Altres mecanismes		
Geometria (27)	↑ Tensió de la paret a causa de la sobrecàrrega de volum	
Metabolisme energètic (24)-(25)	β oxidació Acumulació triglicèrids ↑ Glicòlisi Disfunció mitocondrial Atròfia mitocondrial	Lipotoxicitat ↓ Energia ↑ Estrès oxidatiu

Nota: SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona); NADPH (fosfat de dinucleòtid de nicotinamida i adenina); DNA (àcid desoxiribonucleic); SERCA 2a (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺)

Factors de risc o predisponents:

Els factors de risc per al remodelatge advers inclouen la severitat de la IA, la durada de la malaltia, la presència de comorbiditats com la hipertensió arterial, i la resposta individual del miocardi a la sobrecàrrega de volum.(28)(29) L'American College of Cardiology i l'American Heart Association indiquen que un augment del diàmetre telesistòlic del ventricle esquerre (DTSVE) és un indicador significatiu de remodelatge ventricular i està associat amb el desenvolupament de símptomes i disfunció sistòlica.(28)(30)

3.2.4. Paper de la genètica en el remodelat advers en la insuficiència aòrtica crònica

El paper de la genètica en el RAVE en pacients amb IA crònica és un àmbit d'investigació creixent. La genètica pot influir en la resposta del miocardi a la sobrecàrrega de volum i en la progressió del remodelatge advers.

Les variants genètiques en proteïnes estructurals com la titina, lamin A/C, i les proteïnes desmosomals poden afectar la resposta del VE a la sobrecàrrega hemodinàmica. Per exemple, les variants patogèniques en la titina s'han associat amb cardiomiopaties dilatades, que poden influir en la capacitat del VE per adaptar-se a la IA crònica (31).

A més, les mutacions en lamin A/C poden estar associades amb arítmies ventriculars i bloqueig de conducció, que poden complicar el curs clínic de la IA.(31). En pacients amb vàlvula aòrtica bicúspide, s'ha observat que les alteracions genètiques poden contribuir a un remodelatge més pronunciat del VE. Això suggereix que factors genètics poden influir en la resposta del miocardi a la sobrecàrrega de volum i en la progressió del RAVE.(27)

3.3. Fisiopatologia del remodelat invers del ventricle esquerre

El RIVE és un procés complex que implica la normalització de la geometria i la funció ventricular després d'una intervenció terapèutica.

3.3.1. Mecanismes, característiques i factors promotors

El RIVE es caracteritza per la reducció del volum VE, la millora de la FEVE i la normalització de la massa ventricular. Els mecanismes subjacents inclouen la disminució de l'estrès parietal, la millora de la contractilitat miocàrdica i la reversió de les alteracions moleculars i cel·lulars associades amb la IC. (32) Els factors que promouen el RIVE inclouen la reducció de la sobrecàrrega de volum i la normalització de l'estrès de les fibres miocàrdiques.(27) A més, la intervenció primerenca abans que el VE estigui excessivament dilatat i/o disfuncionant millora la probabilitat d'un remodelat invers complet. A diferència del RAVE, els mecanismes fisiopatològics del RIVE estan menys estudiats.

3.3.2. Efectes post-correcció quirúrgica

Després del RVA per IA crònica, s'observa una millora significativa en la funció i els símptomes del VE. Diversos estudis han informat de diversos canvis beneficiosos en el VE posterior a la cirurgia valvular:

- Reducció del volum i la massa ventricular VE
- Millora de la FEVE: especialment en pacients amb disfunció no greu prèvia.
- Disminució dels símptomes d'IC

No obstant això, un percentatge de pacients no aconsegueix una recuperació completa de la funció i l'estructura ventricular. (33)

3.3.3. Paper de la genètica en el remodelat invers en la insuficiència valvular aòrtica

El RIVE pot estar influenciat per determinats factors genètics. Variants de gens com NOTCH1, SMAD6 i ADAMTS19 s'han implicat en la malaltia de la vàlvula aòrtica i poden afectar la resposta del miocardi a la correcció quirúrgica. Es necessiten més investigacions per entendre completament les contribucions genètiques al RIVE en la IA. (34)-(35)

4. Justificació i objectius

Justificació

Les valvulopaties regurgitants del cor esquerre, com la insuficiència mitral i la IA, representen una causa significativa de morbiditat cardiovascular i constitueixen un desafiament clínic per la seva evolució progressiva i complexa. El remodelat ventricular, com a resposta a la sobrecàrrega volumètrica crònica conseqüència d'una regurgitació valvular important, és un mecanisme compensatori inicial que, si no es corregeix, pot derivar en disfunció VE irreversible i un pronòstic advers amb IC. No obstant això, la intervenció precoç amb correcció de la valvulopatia pot induir un RIVE, amb potencial de restaurar la geometria i funció del VE, millorant els resultats clínics.

Malgrat els avenços científics, la comprensió dels mecanismes fisiopatològics que regeixen el remodelat ventricular i el seu potencial de reversibilitat encara és incompleta, especialment en el cas del RIVE. Això limita la capacitat de predir quins pacients es beneficiaran més de la correcció de la IA, així com el moment òptim per a intervenir. Tot i que existeix consens entre les guies d'actuació clínica europees i americanes en quant a la indicació quirúrgica en pacients asimptomàtics, hi ha certa discordança respecte als criteris específics de RVA en aquests pacients. Ambdós guies coincideixen en la recomanació de cirurgia per a aquells amb disfunció sistòlica (classe I en totes dues, definida com a FEVE \leq 55% o FEVE \leq 50%, en americanes i europees, respectivament), però difereixen en el grau de recomanació (Otto et al., 2021 (36); Vahanian et al., 2022 (37)).

Creiem que aquesta revisió és necessària per a integrar l'evidència científica disponible entorn l'efecte deleteri de la sobrecàrrega de volum de la IA sobre el funcionalisme ventricular i així identificar llacunes en el coneixement, obrint la porta a futures investigacions que desenvolupin noves estratègies que puguin millorar el maneig i el pronòstic dels pacients amb valvulopaties regurgitants del cor esquerre, en el cas concret del nostre estudi, la IA.

Objectiu general

Cercar i integrar l'evidència científica disponible de l'efecte de la sobrecàrrega de volum crònica produïda per les valvulopaties regurgitants del cor esquerre, concretament la IA, sobre l'estructura i funció del VE.

Objectius específics

- Aprofundir en el coneixement dels factors que influeixen en la progressió del remodelat ventricular i en la capacitat de RIVE després de la correcció de la valvulopatia.

- Avaluar el paper de les tècniques d'imatge en la detecció precoç i seguiment del remodelat ventricular.
- Revisar biomarcadors relacionats amb el remodelat ventricular en valvulopaties regurgitants i en el cas concret de la IA.

5. Materials i mètodes

5.1. Elegibilitat i estratègia de cerca

Per a la cerca dels articles que formen part d'aquesta revisió s'ha seguit la declaració PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Els articles es van buscar en dos bases de dades electròniques: MEDLINE (a través de PubMed) i Google Scholar.

La cerca es va dur a terme sense restriccions d'idioma o any de publicació. El període de cerca va durar aproximadament 4 mesos, va començar el 18 juny de 2024 i va finalitzar el 21 de setembre del mateix any. Els detalls complets de la cerca es presenten a la taula 2.

Taula 2. Paraules clau utilitzades

MEDLINE/PubMed	("ventricular mass"[Title/Abstract] OR "LV mass"[Title/Abstract] OR "septum thickness"[Title/Abstract] OR "posterior wall thickness"[Title/Abstract] OR "mass regression"[Title/Abstract] OR "end diastolic diameter"[Title/Abstract] OR "end systolic diameter"[Title/Abstract] OR "end diastolic volume"[Title/Abstract] OR "end systolic volume"[Title/Abstract] OR "remodeling"[Title/Abstract] OR "remodelling"[Title/Abstract] OR "reverse remodeling"[Title/Abstract] OR "LVEDD"[Title/Abstract] OR "LVESD"[Title/Abstract])
	AND
	"chronic aortic regurgitation" [Title/Abstract] OR "aortic valve insufficiency"[Title/Abstract]
	AND
	"aortic valve replacement"[Title/Abstract] OR "aortic valve implantation"[Title/Abstract] OR "AVR"[Title/Abstract] OR "prosthesis implantation"[Title/Abstract])
	NOT

	(“editorial”[Publication Type] OR “review”[Publication Type] OR “systematic review”[Publication Type] OR “Case Reports”[Publication Type] OR “aortic stenosis”[Title] OR “computed tomography”[Title/Abstract])
--	---

Per a dur a terme una revisió exhaustiva de la literatura, es van seleccionar paraules clau que reflecteixen els conceptes principals relacionats amb el tema d'estudi. Aquestes paraules clau es van dissenyar per abastar tant aspectes específics del fenomen a estudiar com a termes generals que assegurin una recerca àmplia i representativa de la literatura disponible.

Les paraules clau es van combinar utilitzant operadors booleans (“AND”, “OR”) per obtenir resultats precisos. Per exemple, es va utilitzar la combinació “left ventricular remodeling” AND “chronic aortic regurgitation” per a identificar estudis centrats en aquests dos aspectes. A més a més, es van aplicar filtres específics, com la limitació a estudis en humans.

Es van incloure estudis que haguessin informat de les troballes en tècniques d'imatge cardíaca abans i almenys 1 mes després del RVA per al tractament de la IA. Aquest interval de temps es va escollir per permetre que es resolguessin els canvis aguts després del procediment i que es produís un RIVE. A més, l'avaluació del pacient s'havia de realitzar en moments predeterminats després del procediment, és a dir, a 1, 3, 6 o 12 mesos.

Els estudis també necessitaven informar almenys una variable de resultat d'interès per a la mesura de la RIVE a incloure, és a dir, les dimensions o volums del VE o la FEVE.

Es van excloure tots els estudis no humans, els estudis de casos i controls, els informes de casos i les revisions. També es van excloure els estudis sense un període de seguiment predefinit.

5.2. Criteris d'inclusió i exclusió

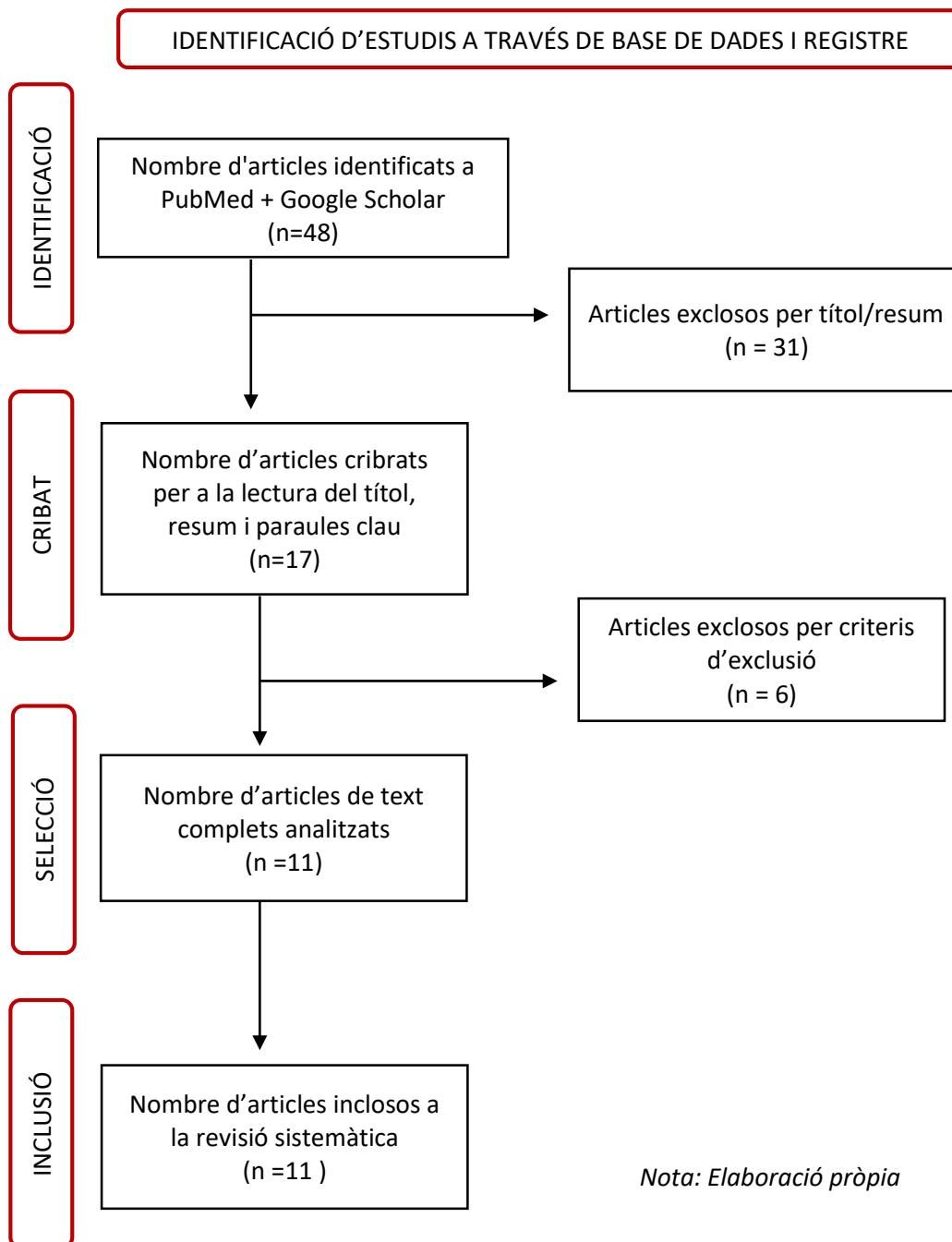
Criteris inclusió	Criteris exclusió
Diagnòstic d'IA crònica moderada o severa	Cirurgia aòrtica prèvia
Disponibilitat d'ecocardiogrames/RMC (ressonància magnètica cardíaca) preoperatoris i postoperatoris per a l'anàlisi comparativa.	Cirurgia coronària simultània
	IA aguda
	Estenosi aòrtica
	Reparació o substitució de la vàlvula mitral concomitant o prèvia
	Endocarditis infecciosa aguda

	Dissecció aòrtica Morts perioperatòries (dins 30 dies post-RVA). Edat ≤ 18 anys
--	---

6. Resultats

6.1. Diagrama de flux

Figura 3. Diagrama del procés de selecció d'articles



Taula 3. Característiques generals dels estudis inclosos.

Informació de l'article	Població d'estudi	Disseny de l'estudi	Criteris inclusió	Criteris exclusió	Instrument de mesura	Resultats principals
<p>Autor: Ming-Kui Zhang et al. (38) Any: 2022 País: Xina</p>	<p>N= 69 pacients amb IA crònica i dilatació severa del VE que van ser sotmesos a RVA</p> <p>E=47.06 ± 14.51 anys S= 89.9% homes</p>	Estudi de cohorts retrospectiu	Pacients amb dilatació severa del VE (DTDVE > 65 mm) o disfunció VE (FEVE < 50%) que van ser sotmesos a RVA	<ul style="list-style-type: none"> . Cirurgia aòrtica prèvia . Cirurgia coronària simultània . Reparació o substitució de la vàlvula mitral . Estenosi aòrtica congènita . Endocarditis infecciosa aguda . Dissecció aòrtica . Morts perioperatòries (dins 30 dies post-RVA) 	Ecocardiografia transtoràcica (ETT)	<ul style="list-style-type: none"> . 54 pacients van mostrar remodelatge ventricular; 15 no. . La manca de remodelatge s'associa amb pitjors resultats, incloent una major taxa d'esdeveniments cardíacs adversos.
<p>Autor: Ayumi Koga-Ikuta et al. (33) Any: 2021 País: Japó</p>	<p>N= 246 pacients amb IA crònica sotmesos a RVA entre el 2008 i el 2018 al Japó</p> <p>E= 61.6±25.0 anys S= 74% homes</p>	Estudi de cohorts retrospectiu	<p>Pacients amb IA crònica severa derivats a RVA segons les recomanacions de les guies d'actuació clínica locals:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients simptomàtics - FEVE <50% - DTDVE > 70 mm - iDTSVE>25 mm/m² 	<ul style="list-style-type: none"> . Pacients amb RVA previ . Endocarditis infecciosa activa . IA aguda 	ETT i ecocardiografia transesofàgica.	<p>Supervivència als 10 anys del 86%</p> <p>RIVE assolit al 86.2% dels pacients (definit com a FEVE ≥55% i iDTSVE ≤22 mm/m²).</p> <p>Factors predictius per al RIVE: FEVE preoperatòria ≥49% i un iDTSVE ≤33.2 mm/m²</p>

<p>Autor: Teppei Toyaa et al. (39) Any: 2021 País: Japó</p>	<p>N= 478 pacients amb IA severa que van rebre RVA entre 2001 i 2018</p> <p>E= 60 anys S= 71% homes</p>	<p>Estudi de cohorts retrospectiu</p>	<p>Pacients amb IA severa derivats a cirurgia valvular aòrtica amb FEVE normal o reduïda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEVE reduïda (<35%) - FEVE moderada (35-50%) - FEVE normal (50%) 	<p>.Malaltia arterial coronària .Endocarditis activa .Altres valvulopaties .Complicacions miocàrdiques</p>	<p>Ecocardiografia pre- i postoperatòria, índex de massa ventricular esquerra, nivells de BNP.</p>	<p>EL RIVE després del RVA per IA greu està influenciat per la FEVE preoperatòria, i els factors predictius inclouen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -FEVE ≤ 35% -BNP >365 ml - Índex de massa del VE >193 g/m².
<p>Autor: Andrea Barbieri et al. (40) Any: 2018 País: Itàlia</p>	<p>N= 370 pacients amb IA crònica moderada o severa</p> <p>E= 67,3 anys S= 56,5% homes</p>	<p>Estudi de cohorts retrospectiu</p>	<p>.Diagnòstic de IA moderada o severa segons ecocardiografia .No intervinguts de la seva valvulopatia</p>	<p>. IA aguda .Valvulopatia mitral severa .Cirurgia prèvia de la vàlvula aòrtica .Cardiopatia congènita .Dades ecocardiogràfiques incompletes .Edat ≤ 18 anys</p>	<p>Ecocardiografia 2D. Mètodes de Doppler color, PISA, vena contracta, i càlcul de volums i masses ventriculars segons les recomanacions ASE/EACVI.</p>	<p>La dilatació ventricular i alguns patrons de remodelació com HVE dilatada i HVE excèntrica s'associen amb pitjors resultats clínics (mortalitat cardiovascular i hospitalització).</p>
<p>Autor: Géraldine Ong et al. (41) Any: 2017 País: Canadà i EEUU</p>	<p>N= 68 pacients amb IA severa que es van sotmetre a RVA entre 2009 i 2016 en el St. Michael's Hospital, Toronto, Canadà.</p> <p>E= 53 ± 14 anys S= 82.3% homes</p>	<p>Estudi de cohorts retrospectiu</p>	<p>.Diagnòstic d'IA crònica severa .Sotmetiment a un RVA .Disponibilitat d'ETT preoperatoris i postoperatoris per a l'anàlisi. .Pacients amb una única patologia cardíaca</p>	<p>. Empelt concomitant de bypass de l'artèria coronària . Reparació o substitució de la vàlvula mitral . Malaltia cardíaca congènita complexa</p>	<p>ETT pre i postoperatòria; mètode Teichholz i mètode Simpson modificat per avaluar volums ventriculars i RIVE.</p>	<p>El mètode volumètric (Simpson) va reflectir millor el grau de RIVE en comparació de les mesures basades en diàmetres. El mètode Teichholz va subestimar el volum en el 17% dels casos. El volum és una millor</p>

			principal, sense altres intervencions complexes.			<p>mesura per avaluar remodelació.</p> <p>El RVA en la IA severa pot provocar un RIVE. L'estudi va trobar que les mesures de volum VE són més fiables que les mesures de diàmetre per avaluar aquesta remodelació post-RVA, identificant discrepàncies en les avaluacions dels pacients.</p>
<p>Autor: Hafiz Muhammad Farhan Ali Rizvi et al. (42) Any: 2016 País: Pakistan</p>	<p>N= 57 pacients amb IA crònica severa E= Pacients amb remodelació primerenca: 41,41 ± 14,20 anys. Pacients sense remodelació: 39,22 ± 13,64 anys.</p> <p>S= Pacients amb remodelació</p>	<p>Estudi prospectiu comparatiu</p>	<p>Pacients amb IA crònica severa, sense altres comorbiditats</p>	<p>.Malaltia de l'artèria coronària .Estenosi aòrtica .Malaltia valvular mitral</p>	<p>.ETT .Volum sistòlic preoperatori .DTDVE abans i després de la cirurgia</p>	<p>. Remodelació primerenca en 34 pacients (59,64%).</p> <p>.Volum sistòlic preoperatori mitjà en pacients amb remodelació: 110,3 ± 9,66 ml; sense remodelació: 86,65 ± 7,63 ml.</p> <p>. El RVA en la IA severa pot provocar una remodelació precoç del VE. L'estudi indica que</p>

	primerenca: 70,58% homes. Pacients sense remodelació: 56,52% homes					un volum sistòlic de ≥ 97 ml s'associa amb una major incidència de remodelació precoç en comparació amb un volum sistòlic < 97 ml.
Autor: Hiroyuki Saisho et al.(43) Any: 2015 País: Japó (Hospital Universitari de Kurume)	N= 177 pacients amb IA crònica sotmesos a RVA. E= $58,4 \pm 15,4$ anys S= 122 homes (68,9%) i 55 dones (31,1%)	Estudi de cohorts retrospectiu	Pacients amb IA crònica pura severa, simptomàtics o amb disfunció sistèmica VE (FEVE $\leq 50\%$) o dilatació significativa.	. Estenosi aòrtica . Moviment anormal de paret . Cirurgia cardíaca prèvia . IA aguda . Infeccions o disseccions	Variables ecocardiogràfiques com l' iDTSVE, FEVE i l'índex cardíac. Seguiment postoperatori amb proves d'imatge	El RVA per a la IA crònica millora la funció del VE en la majoria dels pacients; tanmateix, el 16% no aconsegueix la funció sistòlica normal del VE. La intervenció precoç abans que el iDTSVE superi els $26,7 \text{ mm/m}^2$ és crucial per a una recuperació òptima.

Informació de l'article	Població d'estudi	Disseny de l'estudi	Criteris inclusió	Criteris exclusió	Instrument de mesura	Resultats principals
Autor: Albree Tower-Rader et al. (44) Any: 2022 País: EUA	N= 243 pacients amb almenys IA moderada E= 48.3 ± 16.6 anys S= 185 homes, 58 dones	Estudi de cohorts retrospectiu	Pacients amb IA crònica moderada o severa segons ecocardiografia i que s'havien sotmès a RMC en un període de 90 dies.	.Pacients amb FEVE $< 50\%$.IA aguda .Lesions valvulars concomitants moderades o més	Ecocardiografia i RMC. Instruments: eco-2D, tècniques RMC avançades per quantificar volums VE, FRA, etc.	Les dones presenten volums del VE menors i respostes de dilatació més moderades a la IA severa. Les mesures d'ecocardiografia subestimen significativament el

				.Malalties cardíaques congènites o altres condicions clíniques greus.		remodelatge del VE en dones.
Autor: Go Hashimoto et al. (45) Any: 2022 País: EUA	N= 178 pacients amb IA crònica moderada o severa E= 58 anys S= Homes: 119 (66,9%). Dones: 59 (33,1%)	Estudi de cohorts retrospectiu	Pacients ≥18 anys amb IA crònica moderada o severa, avaluats amb ecocardiografia i RMC en un interval de 90 dies	. IA aguda . Qualitat d'imatge inadequada per TTE o RMC . Cirurgia o intervencions valvulars prèvies . Cardiomiopatia infiltrativa . Altres malalties valvulars greus	Avaluació volumètrica per RMC i ecocardiografia, incloent iVTSVE, FRA i altres paràmetres	La RMC va demostrar una millor estratificació de risc comparat amb l'ecocardiografia. Paràmetres com iVTSVE ≥45 mL/m ² i FRA ≥32% es van associar amb pitjors resultats clínics, incloent mortalitat i hospitalització per IC. La RMC és recomanable per estratificació de risc en pacients asimptomàtics o amb símptomes mínims
Autor: Ulf Neisius et al. (46) Any: 2019 País: EUA	N= 101 pacients amb IA crònica (24 van rebre RVA). E= 54,8 ± 14,7 anys S= 75 homes (74,3%) i 26 dones (25,7%)	Estudi de cohorts retrospectiu	Pacients amb IA crònica que es van sotmetre a RMC i ETT amb menys de 6 mesos de diferència.	. Pacients amb estenosi aòrtica moderada o severa . Miocardiopaties primàries . Regurgitació mitral moderada	ETT i RMC per mesurar volums del VE i gravetat de la IA.	La RMC subministra una informació pronòstica més precisa que la ETT en pacients amb IA crònica, ja que la ETT tendeix a subestimar la mida del VE i la gravetat de la regurgitació.

<p>Autor: Stephanie Seldrum et al. (47) Any: 2019 País: Bèlgica</p>	<p>N= 88 pacients (29 amb IA i 59 amb insuficiència mitral). E: 46 ± 12 anys (IA), 56 ± 12 anys regurgitació mitral). S: 93% homes (IA), 83% homes (regurgitació mitral).</p>	<p>Estudi observacional prospectiu de cohort en un centre de cardiologia terciari.</p>	<p>Pacients hospitalitzats per cirurgia de correcció de regurgitació aòrtica o mitral greu, amb RMC pre i postoperatòria (6-12 mesos). Només pacients asimptomàtics o amb símptomes lleus (NYHA I-II).</p>	<p>Exclusió de pacients amb implantació de pròtesi valvular, necrosi perioperatòria, regurgitació residual significativa, disfunció ventricular preoperatòria, fibril·lació auricular, cirurgia cardíaca prèvia, malaltia reumàtica o imatges de mala qualitat.</p>	<p>RMC i ETT. Mesures de volums i masses del ventricle esquerre, FE i regressió postoperatòria</p>	<p>La cirurgia redueix significativament els volums i massa del VE, però el 24% dels pacients amb IA mantenen dilatació ventricular i el 27% dels pacients amb regurgitació mitral desenvolupen disfunció sistòlica postoperatòria. El millor predictor de remodelació incompleta és un volum ventricular preoperatori elevat.</p>
--	--	--	--	---	--	--

N= número; E=edat; S=sexe; IA= insuficiència aòrtica; RVA= reemplaçament de vàlvula aòrtica; VE= ventricle esquerre; DTDVE= diàmetre telediastòlic ventricle esquerre; FE= fracció d'ejecció; iDTSVE Índex del diàmetre telesistòlic del ventricle esquerre; BNP= pèptid natriurètic tipus B; HVE= hipertròfia ventricle esquerre; RMC= ressonància magnètica cardíaca; iVTSVE = índex de volum telesistòlic ventricle esquerre; iVTDVE=índex de volum telediastòlic ventricle esquerre; FRA= fracció de regurgitació aòrtica

7. Discussió

La IA crònica indueix una sobrecàrrega de volum sostinguda que afavoreix un remodelat excèntric del VE, caracteritzat per una dilatació progressiva i, en fases avançades, un deteriorament de la funció sistòlica. Aquest procés, conegut com a RAVE, es correlaciona amb pitjors resultats clínics, especialment quan la correcció de la valvulopatia es retarda (33), (39), (42), (43), (47). La intervenció valvular o RVA tot i no eliminar completament les seqüeles estructurals acumulades, pot induir un RIVE amb regressió dels canvis estructurals i millora de la funció VE, sempre que es realitzi en un moment òptim.

El RIVE després del RVA en pacients amb IA crònica ha estat àmpliament investigat en els darrers anys, amb l'objectiu de millorar la comprensió dels factors predictius, les tècniques diagnòstiques i els resultats clínics associats a aquest procés. La revisió sistemàtica dels estudis recents demostra que el remodelat del VE després de la correcció de la sobrecàrrega de volum de la IA és una resposta favorable que es correlaciona amb millores funcionals i una reducció en la morbiditat i mortalitat cardiovascular. No obstant això, es fa evident que la resposta postquirúrgica és heterogènia i depèn de múltiples factors.

Un dels principals determinants del RIVE és l'estat preoperatori del VE. Els estudis de Zhang et al. (2022), Toya et al. (2021) i Saisho et al. (2015) mostren que una FEVE preservada (o no greument deprimida, FEVE > 35%), un menor iDTSVE i una massa VE més baixa són predictors de resposta favorable, amb milloria del funcionalisme VE després del RVA. En canvi, pacients amb disfunció severa (FEVE < 35%), dilatació VE massiva o índexs de massa VE elevats sovint mostren persistència dels canvis de RAVE o bé un RIVE incomplet, una mena de "punt de no retorn" estructural del VE. Aquesta evidència destaca la importància d'una intervenció precoç abans de l'establiment de canvis miocàrdics irreversibles.

El paper dels paràmetres d'imatge ecocardiogràfics ha estat essencial però limitat. La majoria dels estudis inclosos, com Koga-Ikuta et al. (2021) i Barbieri et al. (2018), utilitzen mesures convencionals com el DTDVE, l'iDTSVE o la FEVE. Tot i així, diversos autors, com Géraldine Ong et al. (2017) i Ali Rizvi et al. (2016), qüestionen l'adequació d'aquestes mesures lineals per a capturar els canvis tridimensionals complexos que es produeixen en el remodelat VE. La comparació entre mètodes mostra que la volumetria mitjançant el mètode Simpson és més precisa que les mesures basades en diàmetres, com el mètode de Teichholz, que tendeix a subestimar la mida real del VE. En aquest context, la RMC ha emergit com una eina superior per a avaluar la geometria i el volum ventricular. Els estudis de Hashimoto et al. (2022), Tower-Rader

et al. (2022) i Neisius et al. (2019) aporten evidència consistent que la RMC permet una estratificació de risc més precisa, identificant pacients amb alt risc de remodelat advers mitjançant paràmetres com l'ivTSVE i la FRA. Encara que s'han proposat indicadors volumètrics com l'ivTSVE, les guies actuals continuen basant les indicacions quirúrgiques en mesures lineals com el DTSVE i l'iDTSVE. Estudis recents han associat un ivTSVE > 45 mL/m² amb major mortalitat, però aquest paràmetre no ha demostrat superar clarament l'iDTSVE com a predictor de risc (48). Es necessita més evidència per incorporar aquests indicadors volumètrics de manera rutinària en la pràctica clínica.

A més, la RMC pot detectar la presència de fibrosi miocàrdica, un factor clau en la resposta estructural postquirúrgica. La fibrosi focal, en particular, s'ha relacionat amb una resposta limitada de RIVE al RVA, mentre que una fibrosi difusa i més lleu podria permetre una recuperació funcional superior. Aquesta observació reforça la hipòtesi que el RIVE no és només una resposta mecànica a la reducció de la sobrecàrrega de volum, sinó que depèn també de la viabilitat miocàrdica subjacent. L'estudi de Seldrum et al. (2019) confirma que, fins i tot en pacients sotmesos a RVA amb FEVE preservada i simptomatologia lleu, una proporció significativa manté dilatació VE o desenvolupa disfunció VE postoperatòria, especialment quan volum VE prequirúrgic era elevat. Així, la integració de biomarcadors tissulars i la imatge avançada podrien millorar la selecció de pacients amb IA crònica candidats a cirurgia.

En aquest context, el BNP emergeix com un biomarcador circulant útil per avaluar la gravetat funcional i el pronòstic de pacients amb IA severa. Els nivells elevats de BNP es correlacionen amb disfunció VE subclínica, pitjor capacitat funcional, i volums ventriculars augmentats (com l'ivTSVE). Valors superiors a 365 pg/mL s'associen amb una menor millora de la funció ventricular i poden orientar la decisió terapèutica i el pronòstic (39).

Malgrat aquests avenços, persisteixen diversos reptes. La manca de consens en la definició de RIVE i la variabilitat dels criteris d'inclusió dificulten la comparabilitat dels estudis. També cal destacar que la majoria dels estudis disponibles són retrospectius i unicèntrics, amb possibles biaixos de selecció i seguiments limitats. A més, l'ús generalitzat de la RMC continua sent restringit per qüestions logístiques i econòmiques, especialment en entorns amb menys recursos.

8. Conclusions

- El RIVE després del RVA en la IA crònica es pot donar si la intervenció es realitza abans que el dany miocàrdic associat al RAVE prequirúrgic sigui irreversible.
- Una menor dilatació amb funció preservada del VE i absència de fibrosi miocàrdica significativa són els principals predictors d'un RIVE favorable.
- Les tècniques d'imatge avançada, especialment la RMC, permeten una millor estratificació del risc i detecció de fibrosi miocàrdica, superant les limitacions de l'ecocardiografia convencional. La RMC proporciona una quantificació més precisa dels volums ventriculars i la massa ventricular.
- Els nivells preoperatoris de BNP constitueixen un predictor important de la resposta postquirúrgica. Valors de BNP elevats s'associen amb una menor millora de la funció VE, i poden orientar la decisió terapèutica.
- Cal un enfocament multimodal, precoç i personalitzat per a guiar el moment quirúrgic i millorar els resultats clínics.
- La recerca futura ha de centrar-se en definir criteris unificats de RIVE, ampliar l'ús d'eines avançades i validar nous predictors amb estudis prospectius.

9. Bibliografia

1. Hochman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: An experimental study. *Circulation*. 1982;65(7 I):1446–50.
2. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985;57(1):84–95.
3. Kehat I, Molkentin JD. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. *Circulation*. 2010;122(25):2727–35.
4. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569–82.
5. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: Current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2011;4(1):98–108. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.008>

6. Rodríguez-Palomares JF, Gavara J, Ferreira-González I, Valente F, Rios C, Rodríguez-García J, et al. Prognostic Value of Initial Left Ventricular Remodeling in Patients With Reperfused STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(12):2445–56.
7. Logeart D, Taille Y, Derumeaux G, Gellen B, Sirol M, Galinier M, et al. Patterns of left ventricular remodeling post-myocardial infarction, determinants, and outcome. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2024;113(12):1670–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02331-z>
8. Barros-Gomes S, Roger VL, Pislaru S V., Kimura T, Pislaru C, Enriquez-Sarano M. Cardiac remodeling in acute myocardial infarction: Prospective insights from multimodality ultrasound imaging. *Echocardiography*. 2021;38(12):2032–42.
9. Falcão-Pires I, Filipa Ferreira A, Trindade F, Bertrand L, Ciccarelli M, Visco V, et al. Mechanisms of myocardial reverse remodelling and its clinical significance: A scientific statement of the ESC Working Group on Myocardial Function. *Eur J Heart Fail*. 2024;26.
10. Koitabashi N, Kass D. Reverse remodeling in heart failure--mechanisms and therapeutic opportunities. 2011;
11. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(13):1468–76.
12. Matsumura Y, Hoshikawa-Nagai E, Kubo T, Yamasaki N, Furuno T, Kitaoka H, et al. Left ventricular reverse remodeling in long-term (>12 Years) survivors with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013;111(1):106–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.056>
13. Bulluck H, Carberry J, Carrick D, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, et al. Redefining Adverse and Reverse Left Ventricular Remodeling by Cardiovascular Magnetic Resonance following ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Their Implications on Long-Term Prognosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(7):1–8.
14. Braunwald. Tratado de cardiología. Libby P, Bonow RO, Zipes DP MD y B, editor.
15. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(8):589–600.
16. Bueno OF, Molkentin JD. Involvement of extracellular signal-regulated kinases 1/2 in

- cardiac hypertrophy and cell death. *Circ Res.* 2002;91(9):776–81.
17. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest.* 2005;115(3):500–8.
 18. Fischl SJ, Gorlin R, Herman M V. Cardiac shape and function in aortic valve disease: Physiologic and clinical implications. *Am J Cardiol.* 1977;39(2):170–6.
 19. Barletta G, Di Donato M, Baroni M, Fantini A, Fantini F. Left ventricular remodeling in chronic aortic regurgitation. *Int J Card Imaging.* 1993;9(3):185–93.
 20. Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: Aortic regurgitation. *Circulation.* 2005;112(1):125–34.
 21. D’Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J.* 2016;37(47):3515-3522a.
 22. Gössl M, Stanberry L, Benson G, Steele E, Garberich R, Witt D, et al. Burden of Undiagnosed Valvular Heart Disease in the Elderly in the Community: Heart of New Ulm Valve Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(8):1118–20.
 23. Champetier S, Bojmehrani A, Beaudoin J, Lachance D, Plante É, Roussel É, et al. Gene profiling of left ventricle eccentric hypertrophy in aortic regurgitation in rats: Rationale for targeting the β -adrenergic and renin-angiotensin systems. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2009;296(3):669–77.
 24. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999;79(1):215–62.
 25. Wu QQ, Xiao Y, Yuan Y, Ma ZG, Liao HH, Liu C, et al. Mechanisms contributing to cardiac remodelling. *Clin Sci.* 2017;131(18):2319–45.
 26. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation.* 2013;128(4):388–400.
 27. Maksuti E, Westerhof BE, Ugander M, Donker DW, Carlsson M, Broomé M. Cardiac remodeling in aortic and mitral valve disease: A simulation study with clinical validation. *J Appl Physiol.* 2019;126(5):1377–89.

28. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2021;77(4):e25–197. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.018>
29. Akintoye E, Saijo Y, Braghieri L, Badwan O, Patel H, Dabbagh MM, et al. Impact of Age and Sex on Left Ventricular Remodeling in Patients With Aortic Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(15):1474–87.
30. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162(2):e183–353.
31. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263–421.
32. Falcão-Pires I. Mechanisms of myocardial reverse remodelling and its clinical significance: A scientific statement of the ESC Working Group on Myocardial Function. *Eur Soc Cardiol Work Gr Myocard Funct*. 2024;
33. Koga-ikuta A, Fukushima S. Reverse remodelling after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation. 2021;33(February):10–8.
34. Ackah RL, Yasuhara J, Garg V. Genetics of aortic valve disease. *Curr Opin Cardiol*. 2023;38(3):169–78.
35. Greene CL, Jaatinen KJ, Wang H, Koyano TK, Bilbao MS, Woo YJ. Transcriptional profiling of normal, stenotic, and regurgitant human aortic valves. *Genes (Basel)*. 2020;11(7):1–18.
36. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 143, *Circulation*. 2021. 72–227 p.

37. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):524.
38. Zhang MK, Li LN, Xue H, Tang XJ, Sun H, Wu QY. Left ventricle reverse remodeling in chronic aortic regurgitation patients with dilated ventricle after aortic valve replacement. 2022;5:1–7.
39. Toya T, Fukushima S, Shimahara Y, Kasahara S, Kobayashi J, Fujita T. Reverse left ventricular remodelling after aortic valve replacement for severe aortic insufficiency. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;32(6):846–54.
40. Barbieri A, Giubertoni E, Bartolacelli Y, Bursi F, Manicardi M, Boriani G. New classification of geometric patterns considering left ventricular volume in patients with chronic aortic valve regurgitation: Prevalence and association with adverse cardiovascular outcomes. *Echocardiography*. 2019;36(1):38–46.
41. Ong G, Redfors B, Ma AC, Alana HA, Yangbo H, Lafrenière-roula M, et al. Evaluation of left ventricular reverse remodeling in patients with severe aortic regurgitation undergoing aortic valve replacement : Comparison between diameters and volumes. 2017;1–6.
42. Muhammad H, Ali F, Khalid ZR. Frequency of early remodeling of left ventricle and its comparison between patients with stroke volume > 97 ml versus patients with stroke volume < 97 ml after aortic valve replacement for severe aortic regurgitation. 2016;32(6):1360–3.
43. Saisho H, Arinaga K, Kikusaki S, Hirata Y, Wada K, Kakuma T, et al. Long term results and predictors of left ventricular function recovery after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;21(4):388–95.
44. Rader AT, Mathias IS, Obuchowski NA, Kocyigit D, Kumar Y, Donnellan E, et al. Sex - based differences in left ventricular remodeling in patients with chronic aortic regurgitation : a multi - modality study. *J Cardiovasc Magn Reson [Internet]*. 2022;24(1):12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12968-022-00845-5>
45. Hashimoto G, Enriquez-sarano M, Stanberry LI, Oh F, Wang M, Acosta K, et al. *JAMA*

Cardiology Association of Left Ventricular Remodeling Assessment by Cardiac Magnetic Resonance With Outcomes in Patients With Chronic Aortic Regurgitation. 2022;7(9):924–33.

46. Neisius U, Tsao CW, Hauser TH, Patel AD, Pierce P, Ben-Assa E, et al. Aortic regurgitation assessment by cardiovascular magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography: intermodality disagreement impacting on prediction of post-surgical left ventricular remodeling. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020;36(1):91–100. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01682-x>
47. Seldrum S, de Meester C, Pierard S, Pasquet A, Lazam S, Boulif J, et al. Assessment of Left Ventricular Reverse Remodeling by Cardiac MRI in Patients Undergoing Repair Surgery for Severe Aortic or Mitral Regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2019;33(7):1901–11. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.11.013>
48. Yang LT, Anand V, Zambito EI, Pellikka PA, Scott CG, Thapa P, et al. Association of echocardiographic left ventricular end-systolic volume and volume-derived ejection fraction with outcome in asymptomatic chronic aortic regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):189–98.